

Varón de 64 años con síndrome constitucional y pancitopenia

64-year-old male with constitutional symptoms and pancytopenia

Fernando Martín-Moro^{1*}, Juan Marquet-Palomanes¹, Mónica García-Cosío-Piqueras²,
Eulalia Rodríguez-Martín³, Rubén Ballester³, María Talavera-Yagüez⁴, José A. García-Vela⁵,
Pilar Herrera-Puente¹, Gemma Moreno-Jiménez¹, Francisco J. López-Jiménez¹,
Jesús Villarrubia-Espinosa¹ y Miguel Piris-Villaespesa¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ³Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Getafe. Madrid, España

Este caso clínico pertenece al LXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), 2023

Resumen

Las células dendríticas plasmocitoides (CDp) forman parte del sistema inmune y suponen una población minoritaria en médula ósea. Recientemente se ha descrito la presencia de proliferaciones clonales de CDp asociadas a algunos casos de neoplasias hematológicas, especialmente de estirpe mieloide. Se presenta el caso clínico de un paciente con nuevo diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) y expansión de CDp en el que el diagnóstico integrado resulta fundamental para diferenciar entre proliferación clonal de CDp asociada a SMD versus neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas concurrente con SMD, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Citomorfología. Citometría de flujo. Histología. Citogenética. Biología molecular.

Abstract

Plasmacytoid dendritic cells (pDC) are part of the immune system and represent a minor population in the bone marrow. Recently, clonal proliferations of pDCs have been described in association with some cases of hematological neoplasms, predominantly of myeloid lineage. Here is presented a clinical case of a patient with a newly myelodysplastic syndrome (MDS) and pDC expansion, showing the relevance of the integrated diagnosis to differentiate between clonal pDC proliferation associated with MDS and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia concurrent with MDS, due to its prognostic and therapeutic implications.

Keywords: Cytomorphology. Flow cytometry. Histology. Genetics. Molecular biology.

*Correspondencia:

Fernando Martín-Moro
E-mail: fmartinmoro@usal.es

Fecha de recepción: 04-04-2024

Fecha de aceptación: 08-04-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000015

Disponible en internet: 26-06-2024

Sangre. 2024;43(1):39-45

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Motivo de consulta

Síndrome constitucional consistente en hiporexia, astenia y pérdida de peso.

Historia clínica

Varón de 64 años, de raza caucásica, con múltiples antecedentes personales (epilepsia, hemorragia subaracnoidea, cardiopatía isquémica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida, miocardiopatía dilatada, portador de desfibrilador automático implantable y hábito tabáquico activo), que consulta en atención primaria por hiporexia y astenia de 1 año de evolución, asociando pérdida de 10 kg de peso en los 2 meses previos.

Descripción del caso

Exploración física

Eastern Cooperative Oncology Group de 2. Palidez cutáneo-mucosa. El resto de la exploración física resultó anodina, sin objetivar lesiones cutáneas, adenomegalias accesibles ni hepatoesplenomegalia. Ausencia de focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea revela una pancitopenia (hemoglobina 77 g/l, plaquetas $75 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos $0,31 \times 10^3/\mu\text{l}$), que se confirma en el análisis citomorfológico del frotis, en el que además destaca la presencia de displasia granulocítica (hiposegmentación, *clumping* e hipogranularidad) (Fig. 1).

El paciente fue remitido al servicio de hematología, donde se realizó un estudio de médula ósea. El análisis citomorfológico mostró una médula hipercelular, con una infiltración parcheada por células de hábito blástico (25% de la celularidad total) con morfología heterogénea, de núcleo excéntrico, de perfil irregular y cromatina laxa e inmadura, con ninguno, uno o varios nucleolos. El citoplasma era de coloración grisácea a basófila, sin granulación y con vacuolización fina en algunos casos, y frecuentes elementos con prolongación citoplásmica en «espejo de mango» (Fig. 2). El estudio citomorfológico también reveló displasia eritroide (asincronismo madurativo núcleo-citoplasma, cariorrexis y puentes intercitolplásmicos), granulocítica (hiposegmentación nuclear y *clumping* cromatínico) y megacariocítica (núcleos

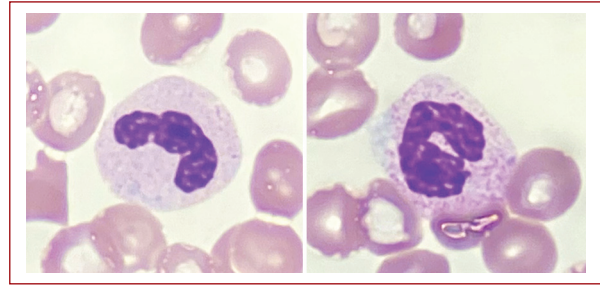


Figura 1. Frotis de sangre periférica que muestra dos neutrófilos displásicos (tinción May-Grünwald Giemsa, $\times 100$).

dispersos, mono- e hiperlobulados, y binucleados) (Fig. 3). El recuento de blastos por citomorfología fue del 2%. El análisis por citometría de flujo multiparamétrica (CMF) mostró una infiltración del 23% por células con el siguiente perfil fenotípico: CD45low, CD34–, CD117–, HLA-DR++, CD123+/+, CD304+, CD4+/-, CD36+, CD38+, CD56+/-, CD7-/++ y NG2+; con negatividad para otros marcadores como MPO, cyCD3, sCD3, CD19, CD22, CD79b, CD33, CD13 y CD71 (Fig. 4). Se detectaban además eventos pertenecientes a las series granulocito-neutrófilo (48%), monocítica (3%) y eritroide (12,7%), con anomalías fenotípicas y en sus patrones madurativos, sugestivo de displasia. El examen morfológico del cilindro medular objetivó una médula hipercelular con displasia trilineal e infiltración en forma de agregados (15%) por células de morfología blástica CD34–, MPO–, CD123+, CD4+, CD56–, CD15–, Bcl2+ y TdT+, con Ki67 30-40% (Fig. 5). El cariotipo y la hibridación fluorescente *in situ* resultaron normales, mientras que el panel mieloide de secuenciación de nueva generación (NGS) demostró mutaciones en TET2 (frecuencia alélica 83,4%) y ZRSR2 (frecuencia alélica 87,5%).

El estudio de extensión incluyó una tomografía por emisión de positrones, en la que únicamente destacaron unos ganglios mediastínicos de tamaño límite (SUVmax hasta 3,8) y captación medular moderada, y un estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el que se observó infiltración del 63% mediante CMF por las células dendríticas plasmocitoides (CDp) de fenotipo aberrante (Fig. 6) descritas en la médula ósea.

Diagnóstico

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB)¹⁻³ de fenotipo «maduro»⁴ y síndrome mielodisplásico sin aumento de blastos² NOS con displasia multilínea³.

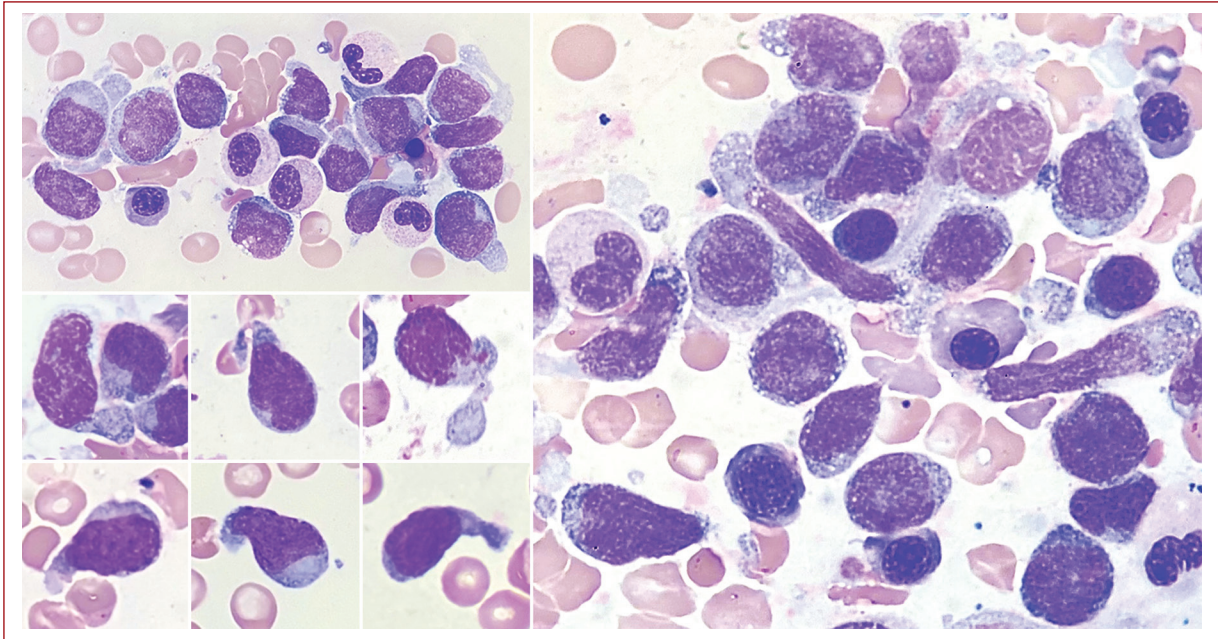


Figura 2. Infiltración irregular de médula ósea por un 25% de células con citomorfología compatible con células dendríticas plasmocitoides (tinción May-Grünwald Giemsa, $\times 100$).

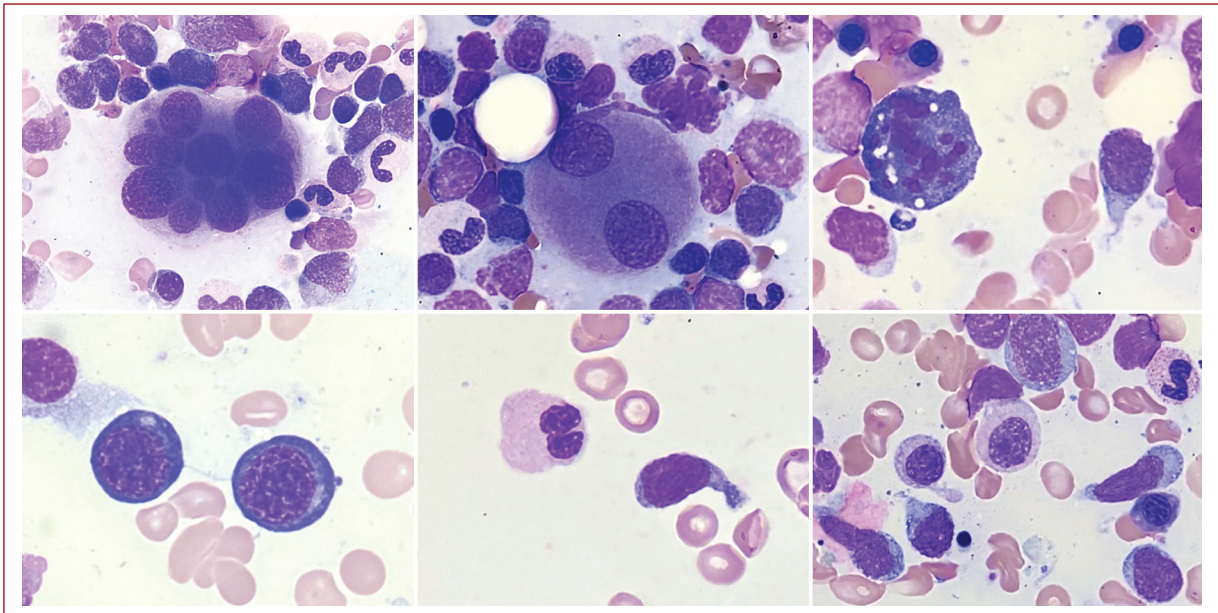


Figura 3. Displasia trilineal en la médula ósea; se observan células acompañantes con citomorfología compatible con células dendríticas plasmocitoides (tinción May-Grünwald Giemsa, $\times 100$).

Tratamiento y evolución

El paciente no fue candidato a recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por su comorbilidad, iniciándose primera línea terapéutica con azacitidina

(75 mg/m²/día durante 7 días) y venetoclax (100 mg/día durante 28 días). Tras el primer ciclo de tratamiento, la reevaluación medular no demostró la presencia de CDp aberrantes, persistiendo la displasia trilineal (Fig. 7). Se realizaron además sucesivas administraciones de triple

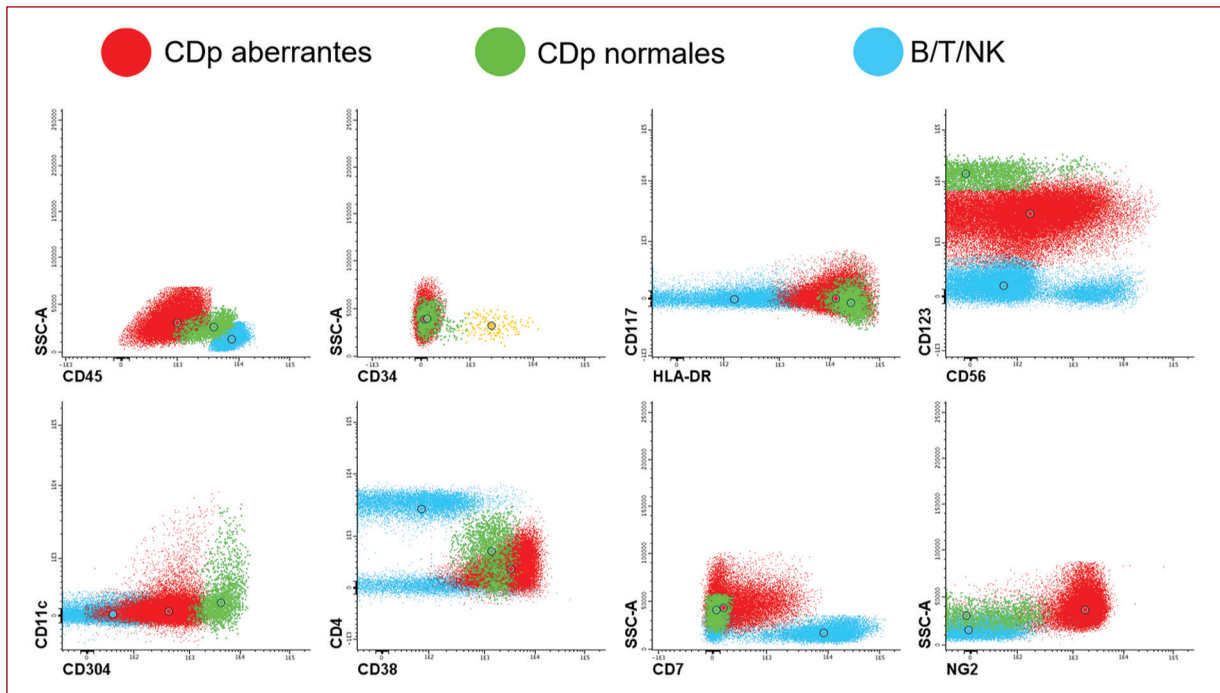


Figura 4. CMF de médula ósea. Se muestran las células dendríticas plasmocitoides aberrantes (rojo) y normales (verde), las células linfoides tanto B como T y NK (azul), y los precursores CD34+ (amarillo). Estudio realizado mediante citómetro de flujo de ocho colores BD FACS-Canto II (imágenes analizadas mediante el software Infinicyt™ 2.0).

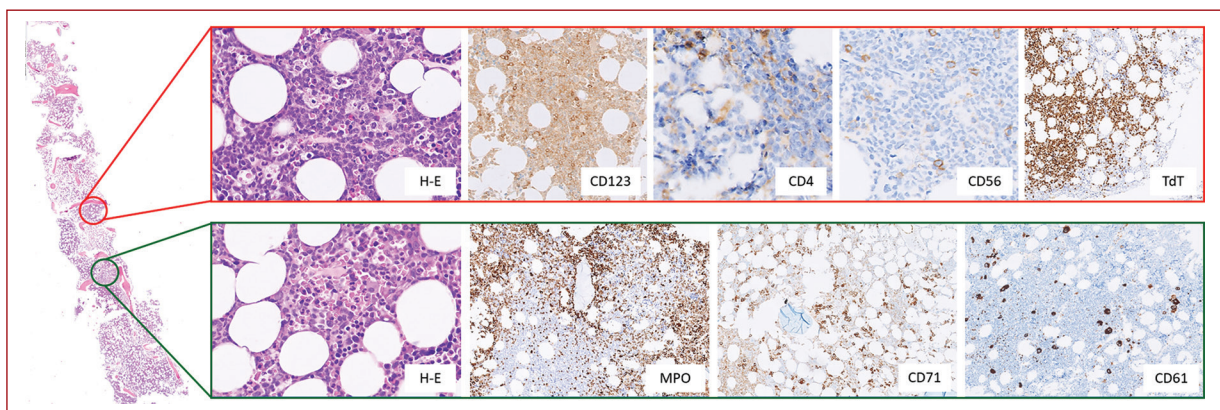


Figura 5. Estudio histológico e inmunohistoquímico de médula ósea. La infiltración irregular por células dendríticas plasmocitoides aberrantes se identifica en rojo, y las áreas de hematopoyesis con rasgos sugestivos de displasia se señalan en verde.

terapia intratecal hasta la negativización de la enfermedad en el LCR. El paciente continuó tratamiento con la terapia combinada de azacitidina y venetoclax hasta completar un total de seis ciclos. Durante el seguimiento el paciente presentó cuatro episodios de infecciones respiratorias con requerimiento de hospitalización. En el estudio de médula ósea de control tras seis ciclos de tratamiento, el paciente

se mantenía en remisión y con enfermedad residual negativa desde el punto de vista de la NCDPB, persistiendo el síndrome mielodisplásico sin aumento de blastos con displasia multilineal. En este momento, el panel NGS reveló las mismas mutaciones descritas al diagnóstico, TET2 y ZRSR2, con una frecuencia alélica del 92,03% y el 93,41%, respectivamente.

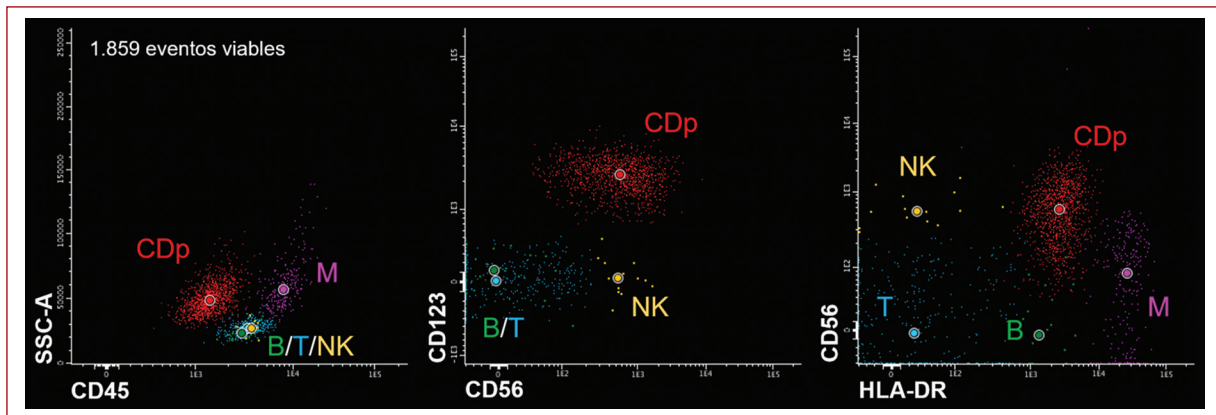


Figura 6. CMF de líquido ceforraquídeo. Se muestran las células dendríticas plasmocitoides aberrantes (rojo), los monocitos (rosa), los linfocitos B (verde), los linfocitos T (azul) y las células NK (amarillo). Estudio realizado mediante citómetro de flujo de ocho colores BD FACS-Canto II (*imágenes analizadas mediante el software Infinicyt™ 2.0*).

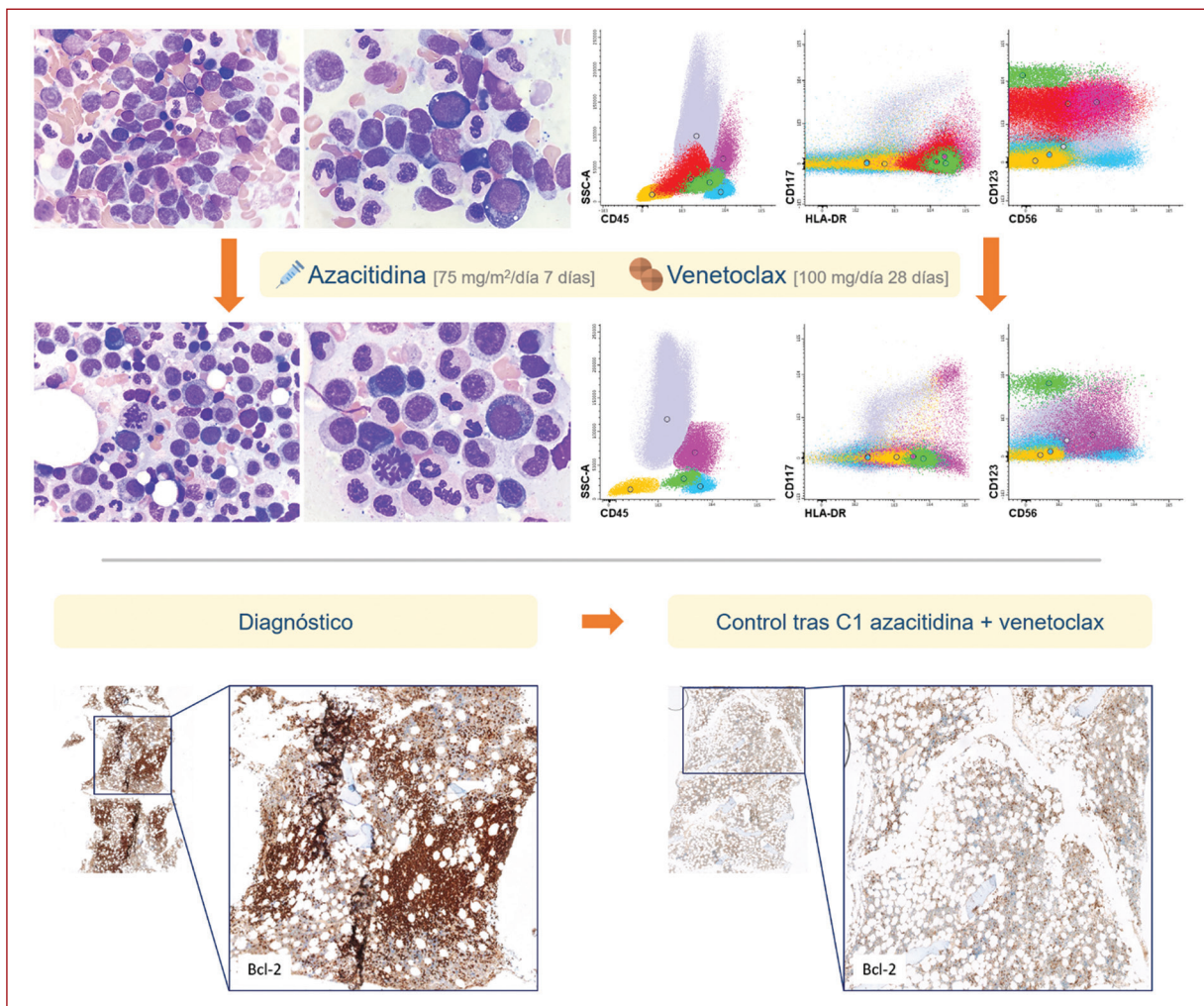


Figura 7. En la parte superior se presentan los estudios citomorfológico e inmunofenotípico mediante CMF en el momento del diagnóstico y tras el primer ciclo de tratamiento, observándose la desaparición de las células dendríticas plasmocitoides (CDp) aberrantes y la persistencia de displasia trilineal. En la parte inferior se presenta el análisis inmunohistoquímico de Bcl-2 en el momento del diagnóstico y tras el primer ciclo de tratamiento, observándose la desaparición de los agregados de CDp Bcl-2+.

Tabla 1. Diferencias entre la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas y las proliferaciones de células dendríticas plasmocitoides asociadas a neoplasias mieloides

	NCDPB	Proliferación CDp (MPDCP / CDp-LMA)
Frecuencia	Infrecuente (incidencia < 0,0001%)	LMMC 20%, LMA 5%, SMD ?%
Asociación neoplasia mieloide	15-20%	100%
Histología CDp (infiltración)	Difusa > irregular	Nodular (MPDCP) vs. difusa (CDp-LMA)
Fenotipo CDp CD123 CD303, CD304, CD4 CD34 CD56, TCL1, Bcl-2, CD7, NG2,	+ / ++ + intensidad baja - (/+) + (↑↑↑)	+++ + (MPDCP) / - (CDp-LMA) - (MPDCP) / + (CDp-LMA) - (↓↓↓)
Ki67 CDp	Variable	< 10%
Citogenética	60%, deleciones	Ganancia cr 13 (CDp-LMA)
Perfil mutacional	RAS, reguladores epigenéticos (p. ej., TET2), <i>splicing</i> (p. ej., ZRSR2), control tumoral	ASXL1, DNMT3A, SF3B1, SRSF2 (CDp-LMMC) RUNX1 (CDp-LMA)
Infiltración orgánica por CDp	+++ (piel, tejido linfoide, médula ósea, SNC)	+ / ++ (médula ósea > piel, ganglios)
Pronóstico	Con alo-TPH 49 m, sin alo-TPH 8 m	Peor pronóstico que sin proliferación

CDp-LMA: leucemia mieloblástica aguda con diferenciación de células dendríticas plasmocitoides; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MPDCP: masas de proliferación de células dendríticas plasmocitoides; NCDPB: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas; SMD: síndrome mielodisplásico; SNC: sistema nervioso central; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Discusión

Las CDp siguen suscitando a día de hoy un gran interés científico en cuanto a su origen⁵ e implicación en distintas neoplasias, tanto sólidas como hematológicas⁶. Recientemente se han descrito dos cuadros definidos por la proliferación clonal de CDp asociada a distintas neoplasias mieloides^{7,8}: por un lado, la proliferación de CDp maduras (MPDC) asociada a una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en la mayoría de los casos, y por otro lado las neoplasias mieloides —normalmente leucemia mieloblástica aguda (LMA)— con diferenciación de CDp (CDp-LMA). La correcta identificación de estos cuadros es fundamental para diferenciarlos de las NCDPB asociadas a tumores mieloides (hasta el 16% de las NCDPB⁴), como el caso aquí presentado de un paciente con diagnóstico concomitante de NCDPB y síndrome mielodisplásico (SMD). Este caso ilustra la dificultad para diferenciar la NCDPB y las proliferaciones de CDp asociadas a hemopatías mieloides, al haber características que se pueden superponer entre ambas, lo que hace fundamental una adecuada integración de estudios diagnósticos para llegar a una caracterización precisa, siendo el estudio citomorfológico de médula ósea y sangre periférica de gran relevancia para la orientación diagnóstica inicial de estas afecciones.

En la NCDPB, las CDp tumorales presentan con frecuencia infiltración orgánica (piel, tejido linfoide y sistema nervioso central) más allá de la médula ósea¹, y su fenotipo, aunque heterogéneo, suele ser característico: CD123+ / ++, CD304/CD303+low, CD56+ y CD34-^{1,4,6}. La expresión de otros marcadores aberrantes para las CDp, aparte de CD56, como son Bcl-2, TCL1, NG2 y TdT, también es frecuente, siendo la sobreexpresión de Bcl-2 de especial interés por su potencial papel como diana terapéutica. El perfil mutacional de la NCDPB es amplio, con afectación de genes implicados en la vía de RAS, reguladores epigenéticos (p. ej., TET2), del *splicing* (p. ej., ZRSR2) y otros genes implicados en el control tumoral⁶.

Históricamente, el pronóstico de la NCDPB ha sido infausto. Sin embargo, en los últimos años estamos asistiendo a un cambio en el arsenal terapéutico disponible, desde la quimioterapia intensiva seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos^{8,9} hasta las terapias dirigidas contra CD123 (anticuerpos monoclonales, CAR-T, etc.)¹⁰. Además, el uso de agentes hipometilantes (azacitidina) e inhibidores de Bcl-2 (venetoclax) ha sido reportado en series de casos^{11,12}, con resultados prometedores incluso en pacientes que por su edad o comorbilidad no eran candidatos a otras opciones terapéuticas. Hasta el momento no se ha descrito en la literatura ningún caso de NCDPB y SMD

tratado de forma combinada con azacitidina y venetoclax, que en el paciente aquí presentado tuvo gran efectividad para el control de la NCDPB.

La MPDCP se define por la presencia de nódulos de CDp maduras en el contexto de diferentes neoplasias mieloides (LMMC, SMD o LMA) con las que están clonalmente relacionadas⁶, presentando estas CDp ausencia o baja expresión de marcadores aberrantes para las CDp, como CD56. La MPDCP puede infiltrar la médula ósea o tejidos extramedulares, como la piel y los ganglios linfáticos. La presencia de CDp en diferenciación (se observan CDp en distintos estadios madurativos, al contrario que en la MPDCP) ocurre en el 3-5% de las LMA, confiriendo un peor pronóstico⁸. La CDp-LMA consiste en una expansión de CDp que comparten el mismo perfil mutacional que los blastos CD34+ de la LMA y que con frecuencia asocian mutaciones de RUNX1¹³. Ambas enfermedades han sido reconocidas en la última clasificación de la organización Mundial de la Salud de 2022². La **tabla 1** muestra las principales diferencias entre la NCDPB y las proliferaciones de CDp asociadas a neoplasias mieloides⁸.

Para recordar

- Tanto la NCDPB como las proliferaciones de CDp asociadas a neoplasias mieloides presentan una clínica, una morfología, un fenotipo y una genética característicos.
- Es fundamental la distinción entre estos cuadros para llevar a cabo un abordaje terapéutico adecuado.
- Las CDp, y en concreto su proliferación en el contexto de tumores hematológicos, han sido hasta el momento poco estudiadas y es necesario ampliar el conocimiento en este ámbito.
- El mayor conocimiento biológico y el desarrollo de nuevas terapias (anticuerpos monoclonales anti-CD123, inhibidores de Bcl-2, CAR-T anti-CD123, etc.) plantean un futuro prometedor en el tratamiento de la NCDPB.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J, editores. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martínez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229-53.
4. Martín-Martin L, López A, Vidriales B, Caballero MD, Rodrigues AS, Ferreira SI, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget*. 2015;6:19204-16.
5. Khan FU, Khongorzul P, Raki AA, Rajasekaran A, Gris D, Amrani A. Dendritic cells and their immunotherapeutic potential for treating type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4885.
6. Roussel X, Garnache Ottou F, Renosi F. Plasmacytoid dendritic cells, a novel target in myeloid neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3545.
7. Pemmaraju N, Wilson NR, García-Manero G, Sasaki K, Khoury JD, Jain N, et al. Characteristics and outcomes of patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm treated with frontline HCVAD. *Blood Adv*. 2022;6:3027-35.
8. El Hussein S, Wang W. Plasmacytoid dendritic cells in the setting of myeloid neoplasms: diagnostic guide to challenging pathologic presentations. *Br J Haematol*. 2023;200:545-55.
9. Poussard M, Angelot-Delettre F, Deconinck E. Conventional therapeutics in BPDN patients — do they still have a place in the era of targeted therapies? *Cancers (Basel)*. 2022;14:3767.
10. Bôle-Richard E, Pemmaraju N, Caël B, Daguindau E, Lane AA. CD123 and more: how to target the cell surface of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Cancers (Basel)*. 2022;14:2287.
11. Gangat N, Konopleva M, Patnaik MM, Jabbour E, DiNardo C, Al-Kali A, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in older/unfit patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Hematol*. 2022;97:E62-7.
12. Laribi K, Denizon N, Ghnaya H, Atlassi M, Besançon A, Pineau-Vincent F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: the first report of two cases treated by 5-azacytidine. *Eur J Haematol*. 2014;93:81-5.
13. Zalmat L, Vially PJ, Biichle S, Cheok M, Soret L, Angelot-Delettre F, et al. Plasmacytoid dendritic cells proliferation associated with acute myeloid leukemia: phenotype profile and mutation landscape. *Haematologica*. 2021;106:3056-66.